Problema 01 – Fadiga

Fadiga, cansaço e astenia

❖ Fadiga:

- Definida como estado de desgaste que segue um período de esforço, mental ou físico, caracterizado por diminuição da capacidade de trabalhar e redução da eficiência para responder estímulos
- As varias denominações, que se mostram como os principais atributos da fadiga, são:
    - Cansaço
    - Exaustão
    - Desgaste
    - Alteração da capacidade funcional e falta de recursos/energia

- A anemia (frequentemente devida a uma carência em ferro) é a causa da fadiga em determinadas mulheres que sofrem com distúrbios menstruais, com fortes sangramentos ou em mulheres que tiveram parto recentemente. Também são a menopausa, a síndrome pré-menstrual, a gravidez e os distúrbios ou dificuldades psíquicas como a depressão.
- Causas mais comuns:
    - Estresse, excesso de atividade física, distúrbios do sono e alimentares, sedentarismo, obesidade

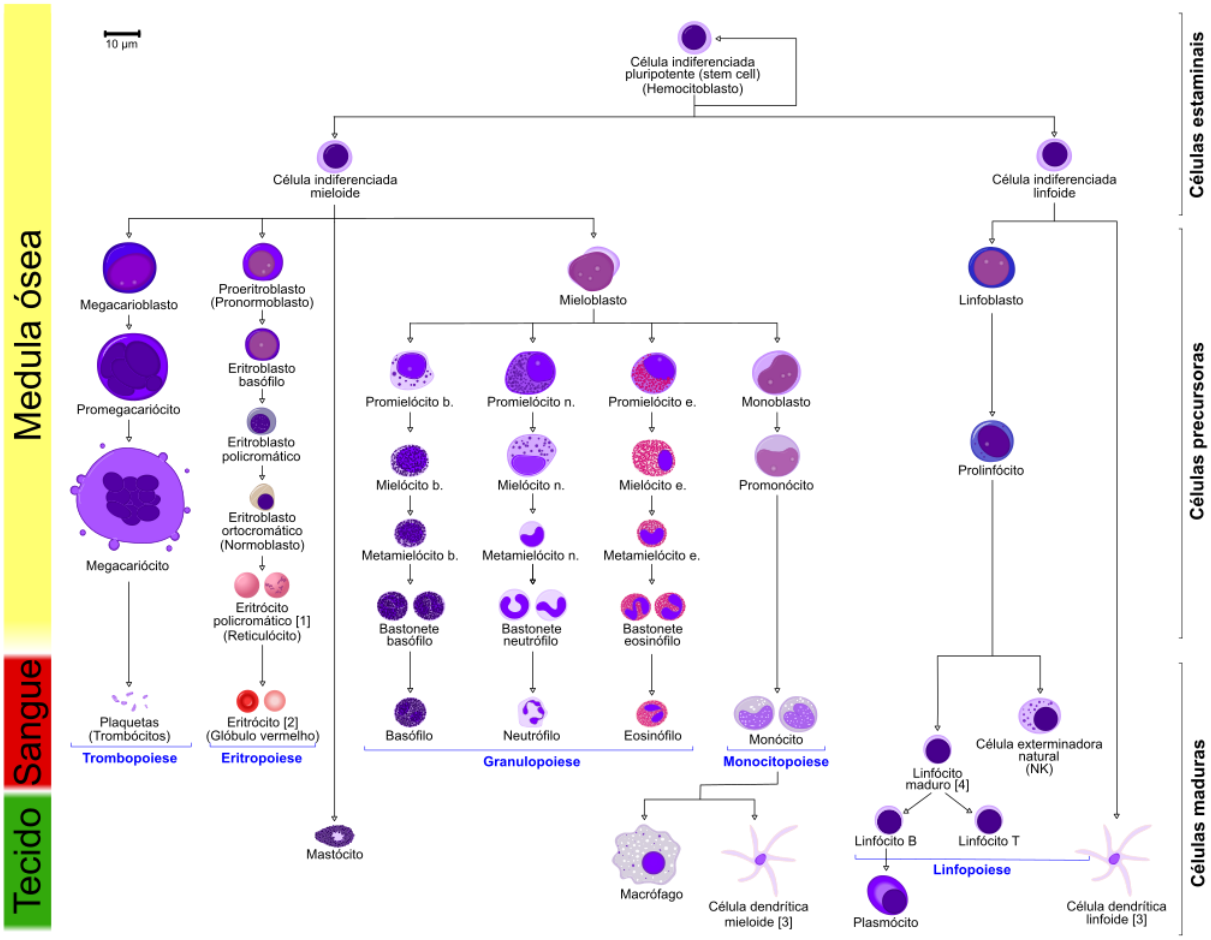
- Outras causas:
    - Doenças (cardiovasculares, autoimunes, pulmonares, endócrinas), infecções, tumores malignos, doenças musculares...
    - Medicamentos (calmantes, uso crônico de excitantes...)
    - A cafeína tem um efeito estimulante e permite combater a fadiga, mas, paradoxalmente, um consumo excessivo de cafeína pode também levar à fadiga, pois existe uma tolerância que se instala à substância, que acaba tornando necessária uma quantidade cada vez maior de cafeína para lutar contra a fadiga

❖ Astenia:

- Definida como fraqueza, debilidade, um sinal ou sintoma clinico manifestado por incapacidade ou falta/perda de força e energia.
- Designa uma fraqueza orgânica, porém sem perda real da força muscular
- “Ando muito cansado” é uma expressão comum na clínica (“eu me sinto cansado o tempo todo, mesmo depois de descansar e de dormir o suficiente”)

Eritropoiese e metabolismo do Fe

❖ Hematopoese:



❖ Eritropoiese:

- Condições normais: adulto produz cerca de 200 hemácias/dia
- Após o período embrionário e fetal, a eritropoese pode ocorrer fora da medula óssea em duas circunstâncias:
  - Resposta a um estímulo proliferativo intenso (anemias hemolíticas) ou
  - Como parte de um quadro de proliferação neoplásica do tecido mieloide.

OBS: Assim, os níveis elevados de eritropoetina podem levar à substituição da medula gordurosa por medula ativa, inclusive nos ossos longos, expandindo a produção intramedular de hemácias até 6 a 7 vezes acima de sua taxa habitual. O estímulo persistente pode fazer aparecer tecido eritroide no baço, fígado e, eventualmente, em outros locais do organismo.

- Tipos de celular progenitoras:
  - Proeritroblasto → tipo celular mais imaturo
    - Intensa síntese proteica e muito intensa capacidade proliferativa

        - Cada proeritoblasto origina de 8 a 32 eritroblastos ortocromáticos

    - Eritroblastos basófilos → eritroblastos com acumulo de RNAm no citoplasma
    - Eritroblastos policromáticos → à medida que o eritroblasto basófilo vai amadurecendo, a hemoglobina vai sendo acumulada no interior da célula
    - Eritroblastos ortocromáticos → quando há um acumulo de hemoglobina suficiente para alterar a tonalidade do citoplasma para mais acidófila
        - Não possuem capacidade de se dividir, perdendo o núcleo e dando origem aos **reticulócitos**

OBS: Após 3 dias da formação dos reticulócitos, a medula libera-o na corrente sanguínea e após 2 dias acaba perdendo o resto das organelas, sofrendo maturação e se transformando na **hemácia** propriamente dita. Acaba perdendo nesse processo de maturação o receptor de transferrina por processo de exocitose. A fase final dessa maturação pode ocorrer no baço, sendo esse processo chamado de culling.

OBS²: Reticulócitos elevado está relacionado a atividade proliferativa compensatória da medula óssea, e se a porcentagem é normal ou reduzida, no paciente com anemia, está relacionado a uma medula hipoproliferativa.

- Esse processo depende de receptores para 2 substancias essenciais: a **eritropoetina** (EPO) e a **transferrina**
    - O receptor para EPO vai estar presente principalmente nas fases iniciais dos precursores, enquanto a ultima vai estar presenta mais nas fases finais, alcançando seu máximo na fase de eritroblastos ortocromáticos, promovendo a captação de ferro pela célula

- Hemoglobina:
    - É um tetrâmero composto de 2 de cada 2 tipos de cadeias de globina (alfa e a beta)
        - Cada uma dessas cadeias contém cerca de 141 aminoácidos

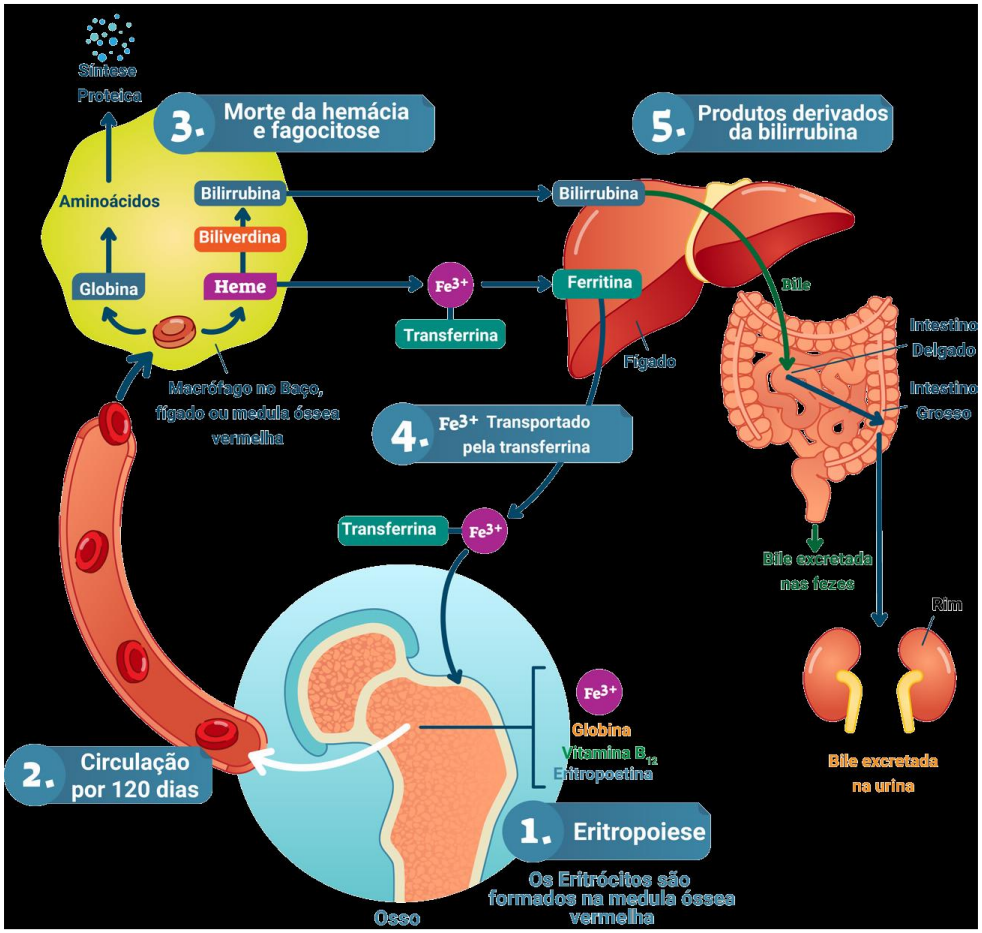
    - Existem 4 grupos Heme por proteína → estes possuem 1 íon de ferro no seu centro, que liga a molécula de O2
    - Os benefícios de conter hemoglobina dentro das células, ao contrário de livre no plasma, incluem:
        - Meia-vida maior (a Hb livre no plasma possui uma meia-vida de apenas algumas horas)
        - Capacidade metabólica dos eritrócitos de manter o ferro ligado à Hb em seu estado funcional
        - Habilidade de controlar a afinidade do oxigênio pela Hb, alterando as concentrações de fosfatos orgânicos

    - Existe 3 tipos de hemoglobina devido a variação na cadeia polipeptídica:
        - Hemoglobina A1
        - Hemoglobina A2

- Hemoglobina F

➢ Destruição de hemácias:

- Em indivíduos normais, a retirado do baço não altera essa destruição, visto que a destruição medular compensa. No entanto, quando há hemólise patológica, a destruição esplênica pode ser muito significativa, como ocorre na **esferocitose** e nos **talassêmicos** com esplenomegalia submetidos a transfusão crônica; assim, a retirada do baço é benéfica, aumentando a sobrevida das hemácias. Em anemias **hemolíticas**, como a facilforme, a destruição aumentada ocorre por parte do fígado.
- No mecanismo normal, as hemácias velhas são eliminadas pelo reconhecimento, por parte de anticorpos IgG e pelo sistema complemento, devido à redução da atividade metabólica e oxidação da hemoglobina.
  - A hemoglobina é decomposta em globina e grupo heme, que, por sua vez, libera o ferro e forma a bilirrubina.



Anemias

❖ Definição:

- OMS: "condição na qual o conteúdo de hemoglobina no sangue está abaixo do normal"
- Segundo a Organização Mundial da Saúde (OMS), a anemia é definida quando:
  - Hb < 13 g/dL para homens
  - Hb < 12 g/dL em mulheres e crianças de 6 a 14 anos
  - Hb < 11 g/dL para gestantes e crianças até 6 anos

❖ Classificação fisiopatológica:

- Por deficiência de produção ou hipoproliferativa
  - Reticulócitos < 50.000/mm³
  - Primário ou secundário da medula ou por falta de estimula à eritropoiese, falta de Fe, vit. B12
  - Podem acompanhar doenças inflamatórias, infecciosas e neoplásicas

- Por excesso de destruição ou hiperproliferativas:
  - Típicas das anemias hemolíticas, mas também pode ocorrer após perdas agudas de sangue
  - Defeito do eritrócito:
    - Doença da membrana
    - Hemoblobinopatias
    - Eritroenzimopatias
    - Talassemias

  - Agressão ao eritrócito:
    - Doenças infecciosas
    - Associadas ao sistema imune
    - Trauma
    - Toxinas e venenos

- Por perdas:
  - Agudas
    - Mecanismo de compensação → **reticulócitos aumentados.**

  - Crônicas
    - Espoliação de ferro → **reticulócitos baixos**.

❖ Tipos:

- Anemias carenciais:
  - Anemia ferropriva:
    - Sangramento
      - Uterino; gastrointestinal; pulmonar; renal
    - Aumento de demanda
      - Estirão de crescimento; prematuridade; gestação
    - Má absorção
      - Gastrite atrófica
      - Doença inflamatória crônica
      - Enteropatia induzida pelo gluten
      - Vegetarianismo (ingesta deficiente)
      - Gastrectomia

ALIMENTOS QUE AUMENTAM A ABSORÇÃO DE FERRO
Ácido ascórbico (vitamina C)
Ácidos orgânicos
Proteínas da carne
ALIMENTOS QUE DIMINUEM A ABSORÇÃO DE FERRO
Fitatos
Oxalatos
Chás
Antiácidos
Cálcio

  - Anemia megaloblástica
  - Anemia perniciosa

- Anemia perniciosa
- Anemia de doenças crônicas
  - É a anemia mais comum em pacientes com doença inflamatória crônica ou nos portadores de neoplasia
  - Comumente normo/normo
  - Causas mais comuns: tuberculose, pneumonia, artrite reumatoide, lúpus, carcinomas, linfomas

- Anemias hemolíticas:
  - Esferocitose congênita
  - Anemia hemolítica por deficiência de glicose-6-fosfato desidrogenase

- Hemoglobinopatias → São as doenças genéticas mais comuns
    - Anemia falciforme
        - Polimeriza e promove a deformação do eritrócito de formato bicôncavo para a forma de foice em situações de baixa tensão de oxigênio.

    - Talassemias:
        - Betatalassemia major ou anemia de Cooleu (geralmente homozigotos)
        - Alfatalassemia → incompatível com a vida
        - Talassemias por persistência da hemoglobina fetal

    - Anemia sideroblástica
        - Ocorre deposição de ferro no interior dos eritroblastos da medula decorrente de um defeito na síntese do grupo heme, promovendo uma síntese deficiente de hemoglobina.

- Anemias hemolíticas adquiridas
    - Anemias hemolíticas imunológicas
    - Anemias hemolíticas não imunológicas
        - Anemias causadas por destruição dos eritrócitos que apresentam modificações de membrana, provocadas por mecanismos não imunológicos.

Propedêutica

❖ <u>Manifestações clínicas:</u>

- Nos quadros agudos, devido à baixa oxigenação abrupta, o coração passa a trabalhar em ritmo acelerado, levando o paciente a se apresentar com dispneia, palpitações, tontura e fadiga extrema.
- Anemias crônicas, por vezes, podem ser assintomáticas ou pouco sintomáticas. Assim, dependendo do grau, pode-se manifestar com: **palidez**, cefaleia, vertigem, hipotensão postural, **fraqueza**, dispneia, palpitações, **sopros sistólicos**, angina, ICC, **astenia**, lipotimia, anorexia, alterações tróficas da pele e anexos, queilite angular (presente nas anemias carenciais de Fe e B12), coiloníquia (unha em formato de colher)
- A icterícia associada a palidez é uma manifestação característica de anemia hemolítica devido à destruição das hemácias e produção de bilirrubina não conjugada

<u>OBS:</u> No paciente idoso, portador de anemia, o quadro clínico pode apresentar-se de forma diferente, como um quadro de insuficiência cardíaca, angina ou confusão mental. Caso o paciente já possua alguma comorbidade, a anemia pode agravar este quadro de base.

Exames

❖ Hemograma:

- Hematócrito
- Hemácia
- VCM → vai determinar a classificação das anemias em macro/normo/microcíticas
  - Micro < 80 fl
  - Macro > 100 fl

- HCM (hemoglobina corpuscular média) → classifica as anemias em hiper/normo/hipocrômicas
- CHCM (concentração de hemoglobina corpuscular média) → também é útil para a classificação das hemácias em hiper/normo/hipercrômicas
- RDW
- Contagem de reticulócitos
  - Correção dos reticulócitos em pacientes com anemia = (% reticulócitos x Ht atual do paciente) / Ht normal para o individuo

OBS: Em casos de reticulocitose (aumento do número de reticulócitos), podemos pensar em hemólise ou em sangramento agudo. Na hemólise, além de reticulocitose, há aumento de DHL (lactato desidrogenase), aumento de bilirrubina indireta e diminuição da haptoglobina.

ACHADOS LABORATORIAIS E PRINCIPAIS ETIOLOGIAS DAS DIFERENTES ANEMIAS		
ANEMIA	ACHADOS DO HEMOGRAMA	ETIOLOGIAS POSSÍVEIS
MICROCÍTICAS E HIPOCRÔMICAS	VCM < 80 fL e HCM < 28 pg CHCM < 32 g/dL	Talassemias, anemia de doença crônica, anemia do hipertireoidismo, anemia ferropriva e, menos comum, anemia sideroblástica hereditária.
MACROCÍTICAS	VCM > 100fL	Anemia da hemorragia aguda, anemia de doença crônica, anemia megaloblástica (carência de folato e/ou B12, e VCM entre 110-140 fL), anemia sideroblástica adquirida, anemia aplástica, hemolíticas (exceto talassemias), etilismo e drogas (AZT, metotrexate).
NORMOCÍTICAS E NORMOCRÔMICAS	VCM entre 80 e 100 fL e HCM entre 28 e 32 pg	Anemia ferropriva em fase inicial, anemia de doença crônica, anemia por sangramento agudo, anemia associada à endocrinopatias (como hipotireoidismo, hipoadrenalismo), anemia aplásica, anemias hemolíticas, mielodisplasias, neoplasias e, por fim, em pacientes graves com sepse.

❖ Outros:

- Ferro sérico
  - Seu valor isoladamente não é preciso
  - Portanto, se seu valor for alto, é importante lembrar de doença hepática, anemia hipoplásica, eritropoese ineficaz e sobrecarga de ferro. Porém, se seu valor for baixo, destaca uma anemia ferropriva.

- Transferrina sérica
- TIBC (capacidade total de ligação do ferro à transferrina)
  - Quando há deficiência de ferro, a síntese de transferrina aumenta e sua capacidade de ligação também se eleva (ex.: gravidez e uso de contraceptivos orais). No contexto de diminuição da síntese de transferrina, a capacidade de ligação também é reduzida (ex.: em processo inflamatório ou aumento do ferro circulante como na hemocromatose).

- Ferritina sérica
- Esfregaço do sangue periférico

Fluxograma de investigação (anemias carenciais)